

BEST AVAILABLE COPY
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 49 576.9

Anmeldetag: 24. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von (R)-Salbutamol

IPC: C 07 C 215/60

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

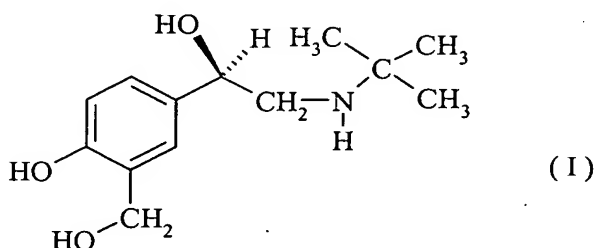

Fe. 11

Verfahren zur Herstellung von (R)-Salbutamol

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von (R)-Salbutamol mittels Rhodium-katalysierter asymmetrischer Hydrierung im industriellen Maßstab.

Technologischer Hintergrund der Erfindung

(R)-Salbutamol, Levosalbutamol bzw. (R)-Albuterol ist α -[[1,1-Dimethylethyl)-amino]methyl-4-hydroxy-1,3-benzenedimethanol gehört zu den pharmazeutisch als Bronchodilatoren eingesetzten β -2-Agonisten und ist von hohem kommerziellem Interesse. Die chemische Struktur des chiralen α -Aminoalkohols (R)-Salbutamol ist in der Formel I dargestellt:



Stand der Technik

Zu den aus dem Stand der Technik bekannten Herstellungsverfahren von (R)-Salbutamol gehört die Racematspaltung des racemischen Salbutamols mit Hilfe von di-Toluylweinsäure, z.B. gemäß des US Patentes US 5,399,765. Weiterhin schlägt die internationale Patentanmeldung WO 95/29146 die Herstellung von (R)-Salbutamol ausgehend vom entsprechenden alpha-Iminoketon durch enantioselektive Reduktion mit Boranen in Gegenwart eines chiralen Oxaborazol Katalysators vor.

Zur Herstellung von (R)-Salbutamol in industriellem Maßstab sind jedoch die im Stand der Technik beschriebenen Verfahren nicht geeignet, da bei der Racematspaltung die Hälfte des wertvollen Ausgangsprodukts verloren geht bzw. bei der entantioselektiven Reduktion große Mengen des schwerzugänglichen Oxaborazol Katalysators eingesetzt werden müssen.

Eines der wesentlichen Ziele der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zu entwickeln, durch das (R)-Salbutamol in hoher optischer und chemischer Reinheit hergestellt werden kann. Damit soll z.B. die Gefahr einer Verunreinigung von Arzneistoffen, die (R)-Salbutamol als Wirkstoff enthalten, mit dem unerwünschten D-Enantiomeren minimiert werden.

5

Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zu entwickeln, durch das weitgehend enantiomerenreines (R)-Salbutamol ausgehend von leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien in einfacher Weise dargestellt werden kann.

10 Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht darin, (R)-Salbutamol über ein stereoselektives Verfahren herzustellen, um Reaktionsschritte zu vermeiden, bei denen chirale Zwischenverbindungen bzw. das chirale Endprodukt (R)-Salbutamol als Racemat in einer ähnlichen Menge wie der entsprechende Antipode anfällt.

15 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass man (R)-Salbutamol im technischen Maßstab in sehr guten Ausbeuten und guter optischer Reinheit erhalten kann, wenn man Salbutamon einer asymmetrischen Hydrierung in Gegenwart von Rhodium und einem chiralen, zweizähligen Phosphinliganden als Katalysatorsystem unterwirft.

20 Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Levosalbutamol bzw. (R)-Salbutamol oder der pharmakologisch akzeptablen Salze davon ausgehend von prochiralem Salbutamon als Edukt, wobei man Salbutamon einer asymmetrischen Hydrierung in Gegenwart von Rhodium und einem chiralen, zweizähligen Phosphinliganden (PP*),
25 insbesondere (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methylaminocarbonyl-pyrrolidin, als Katalysatorsystem unterwirft, und das erhaltene Levosalbutamol gegebenenfalls mit einer Säure in ein Salz überführt.

Bevorzugt ist ein Verfahren, wobei die asymmetrische Hydrierung in einem

30 Temperaturbereich von 20°C bis 100°C, vorzugsweise von 40°C bis 60°C, insbesondere von 45°C bis 55°C durchgeführt wird.

Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, wobei die asymmetrische Hydrierung unter einem Druck von mehr als 1 bar bis 100 bar, vorzugsweise unter einem Druck von 10 bar bis 50 bar, insbesondere bei etwa 20 bar durchgeführt wird.

- 5 Als Reaktionsmedien können sowohl protische Lösungsmittel - wie z.B. Alkohole und/oder Wasser - oder aprotische polare Lösungsmittel wie z.B. Ether und/oder Amide bzw. Lactame und/oder Gemische davon eingesetzt werden. Allen Lösungsmitteln kann gegebenenfalls Wasser zugesetzt sein. Als protische Lösungsmittel werden bevorzugt verzweigte oder unverzweigte $C_1 - C_8$ Alkanole eingesetzt. Besonders bevorzugt werden niedere Alkohole wie
- 10 Methanol, Ethanol, n-Propanol und Isopropanol oder deren Mischungen eingesetzt. Besonders bevorzugt wird als Reaktionsmedium Methanol verwendet, wobei das Methanol oder die anderen Alkohole oder Lösungsmittel gegebenenfalls Wasser enthalten kann (können). Als aprotische Lösungsmittel eignen sich polare Ether wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethylether oder Amide wie beispielsweise Dimethylformamid, oder Lactame wie
- 15 beispielsweise N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt werden Lösungsmittel eingesetzt, die wenig zur Brennbarkeit neigen.

- Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base durchgeführt. Als Base können organische Basen oder anorganische Basen sowohl als Feststoffe als auch in Form von
- 20 Lösungen eingesetzt werden, z.B. als wäßrige Lösungen. Als anorganische Basen eignen sich basisch reagierende Alkalisalze oder Alkalihydroxyde. Bevorzugt werden Alkalihydrogencarbonate oder Alkalicarbonate neben Alaklihydroxiden eingesetzt. Ganz besonders bevorzugt werden Na_2CO_3 , K_2CO_3 , LiOH, NaOH, KOH oder $NaHCO_3$ verwendet.

- 25 Als organische Basen eignen sich tertiäre Amine, insbesondere tertiäre Alkyl-Amine, tertiäre Alkyl-Aryl-Amine oder Pyridine. Bevorzugt werden Trialkylamine mit verzweigten oder unverzweigten $C_1 - C_5$ -Alkylresten eingesetzt. Als ganz besonders bevorzugt haben sich beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin bewährt. Gegebenenfalls kann die
- 30 Reaktion auch in Gegenwart von basischen Polymeren mit z.B. tertiären Aminofunktionen durchgeführt werden.

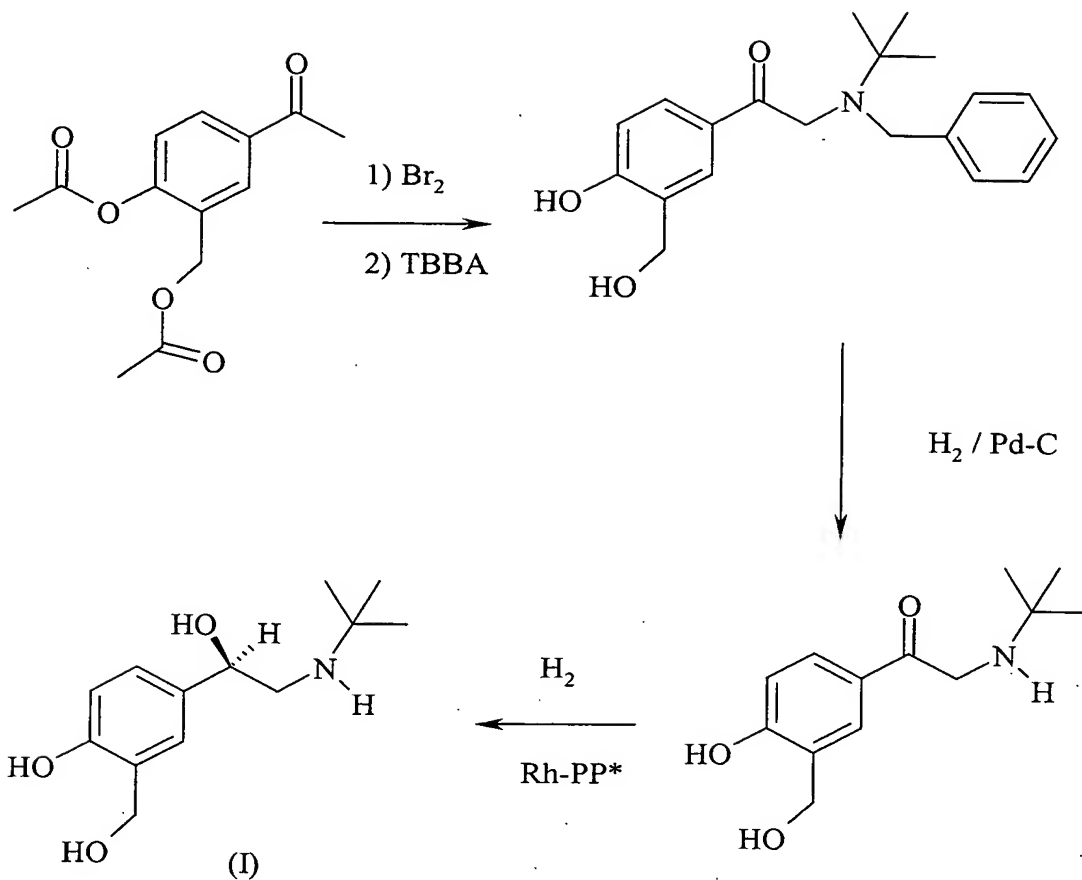
Bevorzugt sind solche Verfahren, wobei man Salbutamon zum Rhodiumkatalysator bei der asymmetrischen Hydrierung in einem Mol-Verhältnis von 500:1 bis 100000:1, vorzugsweise von 750:1 bis 20000:1 einsetzt.

- 5 Bei einem Mol-Verhältnis Katalysator zu Substrat von etwa 1:1000 erhält man durch das erfindungsgemäße Verfahren ausgehend von Salbutamon (R)-Salbutamol bereits in einer optischen Reinheit von 70 % ee (Reaktionsschema 1). Durch Überführen des Salbutamols (I) in ein Säureadditionssalz und anschließendem Ausfällen derselben aus einem Ammoniak-Methanol-Wasser-Gemisch kann die optische Reinheit in einfacher und bemerkenswerter
- 10 Weise weiter gesteigert werden.

- Weiter wurde gefunden, daß im Gegensatz zur Lehre der WO 95/29146 für die asymmetrische Reduktion zum Erzielen guter Ausbeuten bzw. hoher optischer Reinheit ein Mol-Verhältnis von Katalysator zu Substrat nicht - wie dort offenbart - von etwa 1:10
- 15 notwendig ist. Im erfindungsgemäßen Verfahren kann dieses Verhältnis drastisch um den Faktor 10 bis 1000 gesenkt werden. Trotz dieser signifikanten Verringerung der Katalysatormenge wird das aus der asymmetrischen Hydrierung hervorgehende (R)-Salbutamol dennoch in einer deutlich höheren optischen Ausbeute erhalten als durch das aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren. Durch die Reduktion der Katalysatormenge wird
- 20 die Aufreinigung des Produktes deutlich vereinfacht.

- Durch die Verringerung der Katalysatormenge und Verwendung des kommerziell günstigen Salbutamon als Edukt können die Kosten der Herstellung von (R)-Salbutamol durch das neue Verfahren deutlich gesenkt werden.

- 25 Das als Ausgangsprodukt einzusetzende Salbutamon erhält man durch Hydrierung von N-Benzylsalbutamon, welches durch Bromierung von 4-Acetyloxy-3-Acetyloxymethylbenzophenon und anschließender Umsetzung mit *tert*-Butyl-benzylamin (TBBA) herstellbar ist gemäß nachfolgendem Reaktionsschema:

Reaktionsschema

Zusätzlich konnte durch das neue Verfahren die Raum-Zeitausbeute gegenüber dem Stand der Technik verbessert werden. Letzteres ist gerade unter Kosten- und Sicherheitsgesichtspunkten für die Herstellung von (R)-Salbutamol in industriellem Maßstab besonders vorteilhaft.

Schließlich ist es gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich, auf den Schutz der phenolischen Hydroxylgruppe in Salbutamon zu verzichten und dabei trotzdem erfolgreich zu dem chiralen (R)-Salbutamol unter Anwendung einer asymmetrischen Hydrierung mit einem der erfindungsgemäßen Katalysatorsysteme umzusetzen.

Als Katalysator wird erfindungsgemäß $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, wobei COD für eine Cyclooctadienylgruppe steht, und ein chiraler, zweizähliger Phosphinligand (PP*) eingesetzt. Bevorzugt wird (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonylpyrrolidin (RR-MCCPM) als Katalysator eingesetzt.

Die Herstellung dieses Katalysators ist aus dem Stand der Technik bekannt [EP-A-0 251 164, EP-A-0 336 123]. Der Katalysator kann auch polymergebunden vorliegen, z.B. indem der chirale Ligand (2R, 4R)-4-Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methylaminocarbonyl) pyrrolidin z.B. über die Phenylgruppen an ein Polymer gebunden ist. Dabei schließt die Verwendung solcher polymergebundener Liganden den gleichzeitigen Einsatz von nicht-polymergebundenem Liganden nicht zwingend aus. Solche polymergebundenen Katalysatoren sind insbesondere für eine einfache Reinigung des Produktes von Vorteil.

Der Katalysator wird entweder als vorgefertigte, sauerstofffreie Lösung von $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und Ligand eingesetzt oder *in situ* aus $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und Ligand in Gegenwart von Salbutamon sauerstofffrei unter Schutzgasatmosphäre oder Wasserstoffatmosphäre hergestellt.

Die Hydrierung wird in der Regel sauerstofffrei, zweckmäßigerweise unter Inertgas, durchgeführt, bevorzugt unter Wasserstoffatmosphäre. Für die Reaktion ist es jedoch nicht zwingend, daß der Wasserstoff für die Hydrierung aus dem Atmosphärendruck über der Reaktionsmischung entnommen werden kann. Der Wasserstoff kann auch *in situ* in Lösung aus geeigneten Wasserstoffquellen erzeugt werden. Zu solchen Wasserstoffquellen zählen z.B. Ammoniumformiat, Ameisensäure und andere Formiate, Hydrazine in Gegenwart von Metallionen wie $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ und andere aus dem Stand der Technik bekannte Wasserstoffquellen.

Die Reaktionszeit für die asymmetrische Hydrierung beträgt in der Regel bis zu ihrer Beendigung zwischen 2 und 48 Stunden, bevorzugt liegt sie zwischen 4 und 36 Stunden, besonders bevorzugt beträgt sie etwa 23 Stunden.

Die Umsetzung von N-Benzyl-Salbutamon zum Salbutamon gelingt durch Palladium-katalysierte hydrierende Debenzylierung. Dabei kann die Reaktionsmischung der asymmetrischen Hydrierung ohne weitere Aufarbeitung mit einem Palladium-Katalysator versetzt werden.

Bei dieser Methode wird Benzylsalbutamon mit Aktivkohle und einer Palladiumchlorid-Lösung versetzt und unter einem Druck von größer 1 bis 5 bar, bevorzugt bei 2 – 3 bar, hydriert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach literaturbekannten Verfahren.

- 5 Das erfindungsgemäße Verfahren soll nun durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden. Dem Fachmann ist bewußt, daß die Beispiele nur zur Veranschaulichung dienen und als nicht limitierend anzusehen sind.

Beispiele

10 Beispiel 1 Benzylsalbutamon

900 g 4-Acetyloxy-3-acetyloxymethylbenzophenon werden in 6 l geeignetem Lösungsmittel vorgelegt. Nach Zugabe von 614 g Brom wird noch 30 Minuten am Rückfluss gekocht und abgekühlt. Nach Zugabe von 1153 g *tert*-Butylbenzylamin wird erneut 20-25 h am Rückfluss gekocht. Nach Filtration des Niederschlages wird die organische Phase mit Salzsäure
15 extrahiert und das Produkt kristallisiert. Man erhält 806 g Benzylsalbutamon.

Beispiel 2 Salbutamon:

36,4 g Benzylsalbutamon werden in 110 ml Wasser aufgenommen und mit 1 g Pd/C, 10%ig, bei 2 bar Wasserstoffdruck und 40 °C für 2,5 gerührt. Der Niederschlag wird mit Methanol in
20 Lösung gebracht. Die Lösung wird über Celite filtriert und eingeengt bis zur beginnenden Kristallisation. Man kühlt über Nacht auf Raumtemperatur und filtriert die Kristalle ab. Nach Waschen mit wenig kaltem Wasser und Trocknen über Nacht bei 50 °C im Vakuum erhält
man Salbutamon in 92% Ausbeute.

25 Beispiel 3 (R)-(-)-Salbutamol

10 g Salbutamon werden in 100 ml Methanol (entgast) und 0,13 ml Triethylamin gelöst. Man gibt 4,7 mg (RhCODCl)₂ und 10 mg (2R, 4R)-4-Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl) pyrrolidin (als toluolische Lösung) zu und rührt 23 h bei 50 °C und 20 bar Wasserstoffdruck. Die Reaktionslösung wird einrotiert
30 und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält das Salbutamol in einer Ausbeute von 90% in einer optischen Reinheit von ca. 70% e.e.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Levosalbutamol oder der pharmakologisch akzeptablen Salze davon ausgehend von prochiralem Salbutamon als Edukt, dadurch gekennzeichnet, dass man Salbutamon einer asymmetrischen Hydrierung in Gegenwart von Rhodium und einem chiralen, zweizähligen Phosphinliganden als Katalysatorsystem unterwirft, und das erhaltene Levosalbutamol gegebenenfalls mit einer Säure in ein Salz überführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Ligand (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl-pyrrolidin ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Ligand polymergebundenes (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl-pyrrolidin ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung in einem Temperaturbereich von 20°C bis 100°C durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung in einem Temperaturbereich von 40°C bis 60°C durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung in einem Temperaturbereich von 45°C bis 55°C durchgeführt wird.
7. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung unter einem Druck von mehr als 1 bar bis 100 bar, vorzugsweise unter einem Druck von 10 bar bis 50 bar durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung unter einem Druck von etwa 20 bar durchgeführt wird.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung in einem protischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

5 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung in einem verzweigten oder unverzweigten C₁ – C₈-Alkanol als Lösungsmittel durchgeführt wird.

10 11. Verfahren nach einem der vorangegangenen Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung in Methanol, Ethanol, n-Propanol und/oder Isopropanol als Lösungsmittel durchgeführt wird.

12. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel für die asymmetrische Hydrierung Wasser
15 enthält.

13. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man Salbutamon zum Rhodiumkatalysator bei der asymmetrischen Hydrierung in einem Mol-Verhältnis von 500:1 bis 100000:1,
20 vorzugsweise von 750:1 bis 20000:1 einsetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Mol-Verhältnis von Salbutamon zum Rhodiumkatalysator bei der asymmetrischen Hydrierung etwa 1000:1 beträgt.

25 15. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Rhodiumkatalysator für die asymmetrische Hydrierung als vorgefertigte Lösung eingesetzt wird.

30 16. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Rhodiumkatalysator für die asymmetrische Hydrierung *in situ* erzeugt wird.

17. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die asymmetrische Hydrierung innerhalb einer Reaktionszeit von 2 bis 48 Stunden, vorzugsweise von 4 bis 36 Stunden durchgeführt wird.
- 5 18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionszeit für die asymmetrische Hydrierung etwa 23 Stunden beträgt.
19. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass Salbutamon ausgehend von N-Benzylsalbutamon durch Hydrierung in Gegenwart eines Palladiumkatalysators hergestellt wird.
- 10 20. Verfahren zur Herstellung von Levosalbutamol oder der pharmakologisch akzeptablen Salze davon, welches die folgenden Schritte umfasst:
- 15 (a) Bromierung von 4-Acetylox-3-acetyloxymethylbenzophenon,
- (b) Umsetzung des erhaltenen Produkts mit N-*tert*-Butyl-N-benzylamin,
- (c) Hydrierung des erhaltenen N-Benzylsalbutamon in Gegenwart eines Palladiumkatalysators,
- (d) Hydrierung des erhaltenen Salbutamons in Gegenwart von Rhodium und einem chiralen, zweizähligen Phosphinliganden, und
- 20 (e) gegebenenfalls Behandlung mit einer Säure.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Herstellungsverfahren von Levosalbutamol oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen in industriellem Maßstab unter Anwendung einer asymmetrischen Hydrierung als Schlüsselschritt und gegebenenfalls einer speziellen Abfolge von Folgeschritten, wobei als Katalysator Rhodium und ein chiraler, zweizähniger Phosphinligand wie (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl-pyrrolidin als Katalysatorsystem eingesetzt wird.